

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. April 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/028753 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 38/21**,
A61P 37/00 // (A61K 38/21, 31:675)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/03669

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. September 2002 (27.09.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 48 417.8 29. September 2001 (29.09.2001) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **SCHWARTING, Andreas** [DE/DE]; Im Her-
rengarten 8, 55263 Wackernheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GALLE, Peter, R.**
[DE/DE]; Wilhelmiterstr. 11, 55131 Mainz (DE).

(74) Anwalt: **PAE FUCHS, MEHLER, WEISS &
FRITZSCHE**; Naupliastrasse 110, 81545 München
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF INTERFERON β IN THE THERAPY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATODES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON INTERFERON- β ZUR THERAPIE DES SYSTEMISCHEN LUPUS ERYTHEMATO-
DES

(57) Abstract: Disclosed is the use of Interferon β for the production of an agent for the prevention and treatment of SLE and improvement of kidney function, glomerulonephritis, proteinuria, splenomegalia, encephalomyelitis and collagen-induced arthritis, for the prevention of leukocyte infiltration and the prevention of IgG-deposits in kidneys. Said agent is particularly suitable for the treatment of SLE WHO-type IV.

(57) Zusammenfassung: Es wird die Verwendung von Interferon- β zur Herstellung eines Mittels zur Vorbeugung und Behandlung von SLE sowie zur Verbesserung der Nierenfunktion, der Glomerulonephritis, der Proteinurie, der Splenomegalie, der Enzephalomyelitis und der kollageninduzierten Arthritis, zur Verhinderung der Leukozyteninfiltration und der Verhinderung der IgG-Ablagerung in der Niere, beschrieben. Das Mittel ist insbesondere zur Behandlung von SLE WHO-Typ IV geeignet.



WO 03/028753 A1

Verwendung von Interferon- β zur Therapie des systemischen Lupus erythematodes

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Interferon- β zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung des Lupus erythematodes.

Beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) handelt es sich um eine generalisierte Autoimmunerkrankung von meist ungeklärter Ätiologie. Als Ursache wird derzeit eine genetische Prädisposition sowie andere auslösende Faktoren diskutiert. Diese Erkrankung geht prinzipiell mit der Bildung von zahlreichen Autoantikörpern, insbesondere antinukleärer Antikörper sowie entsprechenden Immunkomplexen einher. Sie kann nahezu alle Organsysteme befallen und tritt überwiegend bei Frauen zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr auf. Prinzipiell kann sie jedoch in jedem beliebigen Lebensalter auftreten. Die häufigsten Befallsmuster der Organe sind Arthritiden, dermatologische Erscheinungen, Veränderungen des Blutbildes, Nephritis, Pleuritis, Perikarditis und Endokarditis sowie andere neurologische und psychische Störungen. Häufig verläuft die Erkrankung tödlich. Es hat sich gezeigt, daß eine Beteiligung der Nieren in der Regel den fatalsten Einfluß auf Morbidität und Mortalität der erkrankten Patienten zeigt. So lässt sich klinisch und laborchemisch bei etwa 50 - 70 % der erkrankten SLE-Patienten eine Nierenerkrankung nachwei-

sen. Histologisch sind sogar bei etwa 90 % der SLE-Patienten renale Läsionen nachweisbar. Als wichtigstes und typisches Kennzeichen einer Lupus-Nephritis gilt die Ablagerung von Immunglobulinen in den Nierenglomeruli. Ein weiteres Merkmal ist eine Infiltration von T-Zellen und Makrophagen. Dabei sind in den interstitiellen zellulären Infiltraten sowohl $CD4^+$ T-Zellen als auch $CD8^+$ T-Zellen zu finden. In einer Reihe von pathophysiologischen Untersuchungen ist die Bedeutung der zellulären Immunantwort für die Auslösung und das Fortschreiten der Lupusnephritis bereits vielfach nachgewiesen worden (z. B. D. Wofsy et al., J. immunol. (134), 852-857, 1984). Dabei spielt bei der fortschreitenden Entzündung und Zerstörung der Niere vor allem die Zytokinproduktion von Makrophagen, T-Zellen und Nierenparenchymzellen eine wesentliche Rolle. Die durch die immunologischen Reaktionen bzw. Immunablagerungen tubulointerstitiellen Veränderungen sowie die Anzahl der niereninfiltrierenden Zellen können daher zur Bestimmung der Prognose herangezogen werden.

Da eine Nierenbeteiligung beim SLE sehr rasch progredient verläuft, ist eine sofortige medikamentöse Therapie notwendig, um einen Verlust der Nierenfunktion bzw. das Sterben eines Patienten zu verhindern.

Bislang werden zur Behandlung des systemischen Lupus erythematodes vor allem Glucocorticoide, nicht-steroidale Antiphlogistika sowie Immunsuppressiva eingesetzt. Es ist auch versucht worden, SLE mittels einer Plasmapherese zu therapieren. In besonders schweren Fällen werden üblicherweise Zytostatika wie beispielsweise Cyclophosphamid verabreicht. Die Nebenwirkungen

und Komplikationen, die mit derartigen unspezifischen immunsuppressiven Therapien einhergehen, wie z. B. lebensbedrohliche Infektionen, sind für die häufig jungen Patienten besonders problematisch.

Die Erfindung hat zum Ziel, ein Mittel bereit zu stellen, mit dem auch schwere Fälle von SLE, insbesondere der Lupus-Nephritis therapiert werden können, und zwar vorzugsweise ohne schwere Nebenwirkungen zu erzeugen.

Dieses Ziel wird erfindungsgemäß durch die Verwendung von Interferon- β (IFN- β) zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung und Vorbeugung von SLE sowie anderen immunologisch bedingten Nierenerkrankungen erreicht.

Erfindungsgemäß wurde nämlich überraschenderweise gefunden, daß die renale Zytokinexpression von Patienten mit diffus proliferierender Lupus-Nephritis deutlich erhöhte Werte von IFN- γ und IL-12 zeigt. Dabei korreliert die Konzentration dieser Zytokine mit der Krankheitsaktivität.

IFN- β selbst ist ein pleiotropes Zytokin und zeigt je nach dem in manchen Fällen eine immunstimulierende und in anderen Fällen eine immunsupprimierende Wirkung.

Durch die erfindungsgemäße Verwendung von IFN- β ist es möglich, eine Vielzahl von mit SLE einhergehenden Erscheinungen wie beispielsweise eine Splenomegalie oder die zuvor beschriebene Immunglobulin-, insbesondere IgG-Ablagerung sowie die Leukozyteninfiltration der Niere zu verhindern. Prinzipiell ist es mit der erfindungsgemäßen Verwendung auch möglich, andere immunolo-

gisch bedingte Nierenerkrankungen, welche bislang nur unspezifisch immunsuppressiv behandelt werden konnten, nunmehr sinnvoll zu behandeln. Des weiteren können erfindungsgemäß Autoimmunerkrankungen wie exogen-allergische Enzephalomyelitis und/oder kollageninduzierte Arthritis mittels IFN- β behandelt werden. Besonders bevorzugt ist jedoch die erfindungsgemäße Verwendung zur Behandlung der diffus-proliferierenden Lupusnephritis, insbesondere der WHO-Types IV. Es ist jedoch erfindungsgemäß möglich, sämtliche Autoimmunerkrankungen, insbesondere sämtliche SLE-Erkrankungen zu behandeln, die mit einer Erhöhung der IFN- γ sowie der IL-12 Expression einhergehen.

Prinzipiell kann erfindungsgemäß IFN- β auf eine beliebige Weise appliziert werden. Prinzipiell ist es jedoch bevorzugt, einen über längere Zeit mehr oder weniger andauernden erhöhten Serumspiegel zu erzeugen, was vorzugsweise mittels subkutaner Applikation erfolgt. Dabei wird erfindungsgemäß IFN- β vorzugsweise zwischen $10 - 100 \times 10^3$ IU/kg Körpergewicht verwendet. In einer üblichen Applikationsform wird diese Menge in zweitägigem Abstand (üblicherweise dreimal pro Woche) appliziert, wobei für die Behandlung am Menschen eine zu applizierende Menge von $5 \times 10^6 - 15 \times 10^6$ IU IFN- β pro Woche, wobei $7 - 12 \times 10^6$ und insbesondere $8 - 10 \times 10^6$ IFN- β besonders bevorzugt sind.

In einer bevorzugten Applikationsform wird IFN- β in einer Retardformulierung zur verzögernden Freisetzung appliziert. Derartige Retardformulierungen sind prinzipiell bekannt. Beispiele derartiger Retardformulierungen sind subkutan zu applizierende Einschlüsse des Wirk-

stoffes in biologisch abbaubare Kapseln oder geschlossenen- oder auch offenzellige Strukturen, welche aus biologisch abbaubarem Material bestehen. Diese Materialien können mittels einer dickeren Nadel subkutan, beispielsweise in eine Bauchfalte mittels einer Spritze deponiert werden. Abbaubares biologisches Material sind beispielsweise Polymere aus Laktat und dessen Derivate, wie beispielsweise Catgut.

Eine erfindungsgemäß besonders bevorzugte Anwendung des erfindungsgemäß hergestellten Mittels ist die Behandlung von SLE insbesondere der diffus-proliferierenden Glomerulonephritis vom WHO-Typ IV. Es wurde nämlich erfindungsgemäß gefunden, daß insbesondere Patienten dieses Types der aggressivsten Form der Lupusnephritis einen hohen Spiegel von IFN- γ und IL-12 sowohl intrarenal als auch systemisch zeigen. Erfindungsgemäß läßt sich somit auch der Verlauf der Behandlung dieser Erkrankung durch Bestimmung des Zytokinmusters im peripheren Blut kontrollieren. Die Erfindung betrifft somit auch die Verlaufskontrolle des SLE, insbesondere der Lupusnephritis und zwar vorzugsweise des WHO-Types IV durch Bestimmung von IFN- γ und IL-12 im peripheren Blut.

Obwohl das erfindungsgemäß hergestellte Mittel in vielen Fällen bereits alleine zur Therapie der zuvor genannten Erkrankungen ausreicht, so hat es sich doch in vielen Fällen als zweckmäßig erwiesen, dies zusammen oder in zeitlich versetzter Form mit einem der bislang bekannten immunsuppressiven Mittel zu verabreichen. Bevorzugte immunsuppressive Mittel sind dabei steroidale sowie nicht-steroidale Antiphlogistika, und Cytostatika, wobei Cyclophosphamid besonders bevorzugt ist.

Die Erfindung soll im folgenden anhand eines Beispielles näher erläutert werden.

Beispiel

Es wurden MRL-Fas^{lpr} Mäuse verwendet, welche spontan ein Lupus-ähnliches Krankheitsbild mit Vaskulitis, Arthritis, diffus-proliferierender Glomerulonephritis, zirkulierenden Autoantikörpern, und zwar insbesondere Anti-DNA und Anti-RNP sowie einer Lymphadenopathie und eine Splenomegalie entwickeln. Dabei läuft die Glomerulonephritis derart rapid und progredient ab, daß diese im Alter von 6 Monaten bereits zu einer Mortalität von 50% führt. Es wurden nun IFN- γ Rezeptor defiziente Mäuse mit den MRL-Fas^{lpr} Mäusen gekreuzt und auf diese Weise MRL-Fas^{lpr} Mäuse erhalten, welche keinen IFN- γ Rezeptor mehr aufweisen. Bei diesen Mäusen trat im Gegensatz zu den IFN- γ R-intakten MRL-Fas^{lpr} Mäusen bei keinem der IFN- γ R-defekten MRL-Fas^{lpr} Mäusen eine Proteinurie auf. Auch bei der immunhistologischen Aufarbeitung der Nieren zeigten die IFN- γ R-defizienten Mäuse eine deutlich reduzierte glomeruläre, tubulointstitielle und perivaskuläre Zellinfiltration. Darüber hinaus wurde gefunden, daß eine Überexpression von IL-12 in der Niere von MRL-Fas^{lpr} Mäusen über einen IFN- γ abhängigen Mechanismus zu einer massiven Infiltration von CD4⁺ IFN- γ sezernierenden, proliferierenden T-Zellen führte. Es wurde jedoch auch gefunden, daß neben den lokalen Effekten auch systemische Wirkungen vorliegen. Es wurde an 25 MRL-Fas^{lpr} Mäusen eine Untersuchung zur prophylaktischen Behandlung der Lupusnephritis durchgeführt. Dabei wurden 25 junge MRL-Fas^{lpr} Mäuse verwendet, die noch keine Niere-

nerkrankung zeigten. 11 dieser Mäuse erhielten an 5 Tagen einer Woche eine PBS-Lösung und 14 Mäusen wurde rekombinante Maus-IFN- β -Lösung in einer Menge von 3×10^3 iE verabreicht. Diese Vorgehensweise wurde alle 3 Wochen wiederholt, bis die Mäuse ein Alter von fünfeinhalb Monaten erreicht hatten. Hierbei zeigte sich, daß die 11 mit PBS behandelten Mäuse eine hochgradige Proteinurie mit einer fortgeschrittenen Nierenerkrankung entwickelten, wobei bis zum Untersuchungszeitpunkt 50% dieser Mäuse verstorben waren. Bei den mit IFN- β behandelten Mäusen zeigte sich eine deutlich verbesserte Nierenfunktion und lediglich eine Mortalität von 5 - 10%.

In einem zweiten Versuch wurde die therapeutische Wirkung dieser Behandlung untersucht. Dabei wurden 5 Monate alte MRL-Fas^{lpr} Mäuse, die bereits eine schwere Lupusnephritis entwickelt hatten, 30 Tage lang alle zwei Tage mit IFN- β oder PBS behandelt. Dabei verstarben bis zum 6. Monat 80% der MRL-Fas^{lpr} Mäuse in der PBS-Gruppe, wohingegen nur 25% in der mit IFN- β behandelten Gruppe verstarben. Dabei ergab die Behandlung mit IFN- β eine deutlich verbesserte Nierenfunktion bezüglich des Serumharnstoffes und eine verbesserte Histologie bezüglich der Infiltration von Leukozyten und der Ablagerung von IgG. Darüber hinaus zeigte sich, daß die IFN- β Behandlung auch eine Splenomegalie verhinderte.

Patentansprüche

1. Verwendung von Interferon- β zur Herstellung eines Mittels zur Vorbeugung und Behandlung von SLE.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel zur Verbesserung der Nierenfunktion, der Glomerulonephritis, der Proteinurie, der Splenomegalie, der Enzephalomyelitis und der kollageninduzierten Arthritis, zur Verhinderung der Leukozyteninfiltrierung und der Verhinderung der IgG-Ablagerung in der Niere ist.
3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel zur Behandlung von SLE WHO-Typ 4 ist.
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel zur Behandlung in der Relapsphase eingesetzt wird.
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel zur Verwendung von 5 bis 15×10^6 IU IFN- β zur wöchentlichen Applikation.
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel zur subkutanen Applikation hergerichtet wird.

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel als Retard-Formulierung zur verzögerten Freigabe von IFN- β hergerichtet wird.
8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel zur gemeinsamen oder zeitlich versetzten Verabreichung mit einem immunsuppressiven Mittel hergerichtet wird.
9. Pharmazeutische Zubereitung, insbesondere zur Therapie der Lupusnephritis, umfassend IFN- β sowie ein immunsuppressives Mittel zur gleichzeitigen oder zeitlich versetzten Applikation.
10. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das immunsuppressive Mittel Cyclophosphamid ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No

PCT/DE 02/03669

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/21 A61P37/00 //(A61K38/21,31:675)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, MEDLINE, BIOSIS, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 133 997 A (TRANSGENE SA) 19 September 2001 (2001-09-19)	1-4,6,8, 9
Y	paragraph '0007! paragraph '0017! paragraph '0024! paragraph '0028! claims 1,3,9,10	1-10
X	WO 94 20122 A (UNIV GEORGETOWN) 15 September 1994 (1994-09-15)	1-6
Y	page 1, line 8-10,16,17 page 7, line 16-21 page 7, line 12-15 page 8, line 6,7	1-10
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 2003

Date of mailing of the international search report

06/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lechner, 0

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter al Application No

PCT/DE 02/03669

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TRAYNOR A E ET AL: "Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study" LANCET, XX, XX, vol. 356, no. 9231, 26 August 2000 (2000-08-26), pages 701-707, XP004263884 ISSN: 0140-6736 the whole document -----	8-10
Y	US 5 846 526 A (CUMMINS JOSEPH M) 8 December 1998 (1998-12-08) column 4, line 45-53 claims 6,12,13,15 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 02/03669

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: **8, 9 (only partially)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

Claims: 8, 9 (only partially)

The current Claims 8 and 9 relate to a product defined by a desirable characteristic or property, namely immunosuppressive agent. The claims therefore encompass all products, etc., that have this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such products, etc. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the product in terms of the desired result. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire scope of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is the parts concerning the combination of interferon-beta and cyclophosphamide.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 02/03669

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1133997	A	19-09-2001	EP 1133997 A2	19-09-2001
			CA 2334520 A1	23-08-2001
			JP 2001270840 A	02-10-2001
			US 2002076399 A1	20-06-2002
			AU 2306801 A	30-08-2001
WO 9420122	A	15-09-1994	US 5780021 A	14-07-1998
			AU 6354994 A	26-09-1994
			WO 9420122 A1	15-09-1994
US 5846526	A	08-12-1998	US 5830456 A	03-11-1998
			US 5882640 A	16-03-1999
			US 5824300 A	20-10-1998
			US 5817307 A	06-10-1998
			CA 1320905 A1	03-08-1993
			IE 61337 B1	02-11-1994
			NZ 222457 A	26-06-1990
			US 6372218 B1	16-04-2002
			AT 102047 T	15-03-1994
			AU 625431 B2	09-07-1992
			AU 1222788 A	01-06-1988
			AU 2634592 A	03-12-1992
			DE 3789239 D1	07-04-1994
			DE 3789239 T2	16-06-1994
			DK 374388 A	05-09-1988
			EP 0341258 A1	15-11-1989
			HK 24695 A	03-03-1995
			KR 9603377 B1	09-03-1996
			NO 882983 A , B ,	06-09-1988
			OA 9144 A	31-10-1991
			WO 8803411 A1	19-05-1988
			US 5019382 A	28-05-1991
			ZA 8708295 A	03-05-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/03669

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K38/21 A61P37/00 //(A61K38/21,31:675)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, MEDLINE, BIOSIS, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 133 997 A (TRANSGENE SA) 19. September 2001 (2001-09-19)	1-4, 6, 8, 9
Y	Absatz '0007! Absatz '0017! Absatz '0024! Absatz '0028! Ansprüche 1, 3, 9, 10	1-10

X	WO 94 20122 A (UNIV GEORGETOWN) 15. September 1994 (1994-09-15)	1-6
Y	Seite 1, Zeile 8-10, 16, 17 Seite 7, Zeile 16-21 Seite 7, Zeile 12-15 Seite 8, Zeile 6, 7	1-10
	----- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Januar 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/02/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lechner, 0

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>TRAYNOR A E ET AL: "Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study"</p> <p>LANCET, XX, XX, Bd. 356, Nr. 9231, 26. August 2000 (2000-08-26), Seiten 701-707, XP004263884 ISSN: 0140-6736 das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">---</p>	8-10
Y	<p>US 5 846 526 A (CUMMINS JOSEPH M) 8. Dezember 1998 (1998-12-08) Spalte 4, Zeile 45-53 Ansprüche 6,12,13,15</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/DE 02/03669

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. 8, 9 (only partially)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 8, 9 (only partially)

Die geltenden Patentansprüche 8 und 9 beziehen sich auf ein Produkt, welches mittels einer erstrebenswerten Eigenheit oder Eigenschaft definiert wird, nämlich immunsuppressives Mittel. Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Kombination von Interferon-beta und Cyclophosphamid.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 02/03669

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1133997 A	19-09-2001	EP 1133997 A2	19-09-2001
		CA 2334520 A1	23-08-2001
		JP 2001270840 A	02-10-2001
		US 2002076399 A1	20-06-2002
		AU 2306801 A	30-08-2001
WO 9420122 A	15-09-1994	US 5780021 A	14-07-1998
		AU 6354994 A	26-09-1994
		WO 9420122 A1	15-09-1994
US 5846526 A	08-12-1998	US 5830456 A	03-11-1998
		US 5882640 A	16-03-1999
		US 5824300 A	20-10-1998
		US 5817307 A	06-10-1998
		CA 1320905 A1	03-08-1993
		IE 61337 B1	02-11-1994
		NZ 222457 A	26-06-1990
		US 6372218 B1	16-04-2002
		AT 102047 T	15-03-1994
		AU 625431 B2	09-07-1992
		AU 1222788 A	01-06-1988
		AU 2634592 A	03-12-1992
		DE 3789239 D1	07-04-1994
		DE 3789239 T2	16-06-1994
		DK 374388 A	05-09-1988
		EP 0341258 A1	15-11-1989
		HK 24695 A	03-03-1995
		KR 9603377 B1	09-03-1996
		NO 882983 A , B,	06-09-1988
		OA 9144 A	31-10-1991
		WO 8803411 A1	19-05-1988
		US 5019382 A	28-05-1991
		ZA 8708295 A	03-05-1988